L'ENCÉPHALE
Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

PSYCHIATRIE DE L'ENFANT

Suivi thérapeutique d'un adolescent de 16 ans souffrant de schizophrénie précoce avec symptômes catatoniques

Follow-up of a 16-year-old adolescent with early-onset schizophrenia and catatonic symptoms

M.-L. Menard[a,*], F. Yagoubi[b], M. Drici[c], T. Lavrut[c], F. Askenazy[a]

[a] *Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France*
[b] *Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 06200 Nice, France*
[c] *Service universitaire de toxico-pharmacologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 06000 Nice, France*

Reçu le 6 avril 2012 ; accepté le 6 août 2012
Disponible sur Internet le 6 décembre 2012

MOTS CLÉS
Suivi thérapeutique ;
Antipsychotique atypique ;
Symptômes catatoniques ;
Schizophrénie à début précoce

Résumé Cette étude de cas a pour but d'enrichir la littérature sur la prise en charge de la schizophrénie précoce compliquée de symptômes catatoniques et de montrer l'intérêt d'un suivi thérapeutique. La catatonie est un symptôme grave avec une forte mortalité, il est sous-diagnostiqué en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. La population pédiatrique présente une plus grande vulnérabilité à développer des événements indésirables sévères sous antipsychotiques atypiques comme la catatonie. Ce cas clinique complexe souligne la nécessité du suivi thérapeutique systématisé en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent avec des paramètres cliniques et biologiques adaptés. Après l'exposition clinique détaillée du cas et de sa prise en charge, nous présentons les résultats du suivi les plus pertinents obtenus sous rispéridone, olanzapine et clozapine. Puis, nous discutons de l'intérêt de protocoliser le suivi thérapeutique dans notre discipline avec évaluation systématisée des symptômes catatoniques et suivi pharmacologique des antipsychotiques atypiques. La mise en place d'un suivi thérapeutique avec des paramètres adaptés comme l'échelle Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) peut permettre d'optimiser le soin. À ce jour en France, aucune recommandation ne permet au praticien de s'appuyer sur un cadre fiable.
© L'Encéphale, Paris, 2012.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : ml.menard@hotmail.fr (M.-L. Menard).

0013-7006/$ — see front matter © L'Encéphale, Paris, 2012.
http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2012.08.007

KEYWORDS
Clinical drug monitoring;
Atypical antipsychotic;
Catatonic symptoms;
Early-onset schizophrenia

Summary
Introduction. — The aim of this paper is to underline the need of a systematic monitoring (1) of atypical antipsychotics and (2) of catatonic symptoms in child psychiatry. We present in this paper the clinical history of a 16-year-old adolescent inpatient needing a prescription of atypical antipsychotic drug. We present the most relevant results of our clinical monitoring over 7 months.
Case report. — A 16-year-old Caucasian male adolescent, by the name of Paul, was admitted in August 2009 to an Adolescent University Psychiatry Unit for an acute psychotic disorder. On admission, he presented paranoid delusion, auditory hallucinations and impulsive movements. The score on the Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) was 17 (the threshold score for the diagnosis of catatonic symptoms is 2). Laboratory tests showed the lack of blood toxic levels, creatine phosphokinase (CPK) level was 684 IU/L. Paul was treated with clonazepam (0.05 mg/kg/d). This particular day was considered to be day #1 of the clinical drug monitoring. Immediately after, regular follow-up of catatonic symptoms was performed. On day #15, the CPK level returned to normal with improvement of clinical catatonia but with still a score of 4 on the BFCRS scale. Auditory hallucinations and delusion persisted. Risperidone treatment was begun (1 mg/d and 1.5 mg/d after 24 hours), associated with oral clonazepam (0.05 mg/kg/d). On day #17, after 48 hours of improvement of delusion, the catatonic symptoms rapidly worsened. Risperidone was stopped; Paul was transferred to intensive care where he was treated with clonazepam IV (0.1 mg/kg/d). The score on BFCRS scale was 20, Paul presented no fever and the CPK level was below 170 IU/L. The diagnosis was a relapse of the catatonic episode, which was caused by the administration of risperidone. On day #24, no improvement in the state of catatonia was obtained. The treatment was changed with the following combination of medicine: clonazepam (0.1 mg/kg/d)—lorazepam (5 mg/d)—carbamazepine (10 mg/kg/d). With this combination, the state of catatonia improved quickly and on day #31, he was transferred to the adolescent psychiatry unit. However, delusion and hallucinations persisted; a treatment with olanzapine was started at 5 mg/d and then progressively increased to 20 mg/d for 10 days. On day #115, after 3 months with olanzapine, no improvement of the hallucinatory and delusional symptoms was observed; the diagnosis of early-onset refractory schizophrenia was established. The Therapeutic Drug Monitoring (TDM) confirmed the good compliance; clozapine was introduced and progressively increased up to 250 mg/d. On day #199, after 3 months under clozapine (250 mg/d), the speech was coherent and delusion was rare. During this period, no relapse of the catatonic state was observed.
Discussion. — In this case, the BFCRS scale was sensitive to catatonic symptom diagnosis. CPK levels vary differently for each atypical antipsychotic and are not a specific complication indicator. In complex cases, the TDM seems useful when choosing atypical antipsychotics.
Conclusion. — The association of two benzodiazepines (clonazepam—lorazepam) with carbamazepin allowed the improvement of catatonic symptoms. Plasma levels of atypical antipsychotics helped the practitioner in deciding the type of care required: plasma levels confirmed the patient's treatment adherence and thus reinforced the choice of clozapine.
© L'Encéphale, Paris, 2012.

Introduction

Cet article décrit de façon détaillée la clinique et la prise en charge, sur sept mois, d'un adolescent de 16 ans souffrant de schizophrénie précoce compliquée de symptômes catatoniques. L'intérêt de protocoliser le suivi thérapeutique en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent avec évaluation systématisée des symptômes catatoniques et suivi pharmacologique des antipsychotiques est discuté. La catatonie est un syndrome neuropsychiatrique sévère caractérisé par la coexistence de symptômes moteurs, émotionnels et comportementaux [1]. Il n'existe pas de critères standardisés établis chez l'enfant et l'adolescent. La catatonie est définie selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) par la présence d'au moins deux des critères suivants : immobilité motrice, activité motrice excessive, négativisme/mutisme, particularités des mouvements volontaires, écholalie/échopraxie. D'après les données de la littérature, dans la population pédiatrique, la catatonie a une prévalence qui varie de 0,6 à 17,7 % chez les patients hospitalisés [2—5]. Contrairement aux données retrouvées chez l'adulte, la catatonie est plus fréquente chez les garçons et le diagnostic de schizophrénie est le plus souvent associé [2,3]. De plus, la littérature montre clairement qu'en population pédiatrique, le diagnostic de schizophrénie couplé à celui de catatonie est associé à un risque de mortalité et de morbidité. Cornic et al. [6] ont effectué un suivi prospectif de 35 adolescents (dont 13 femmes et 22 hommes, âgés en moyenne de 15,4 ± 1,41) inclus pour catatonie, quelle que soit la pathologie psychiatrique (schizophrénie, épisode psychotique aigu, épisode dépressif majeur ou trouble bipolaire de type I).

Ils soulignent à un an, le décès de deux patients schizophrènes par suicide, la forte morbidité malgré l'usage des benzodiazépines avec pour 14 sujets la nécessité de soins psychiatriques continus, un retard universitaire moyen de 3,1 ans et un impact modéré sur le fonctionnement social (évalué par la Social Adjustment Scale). À quatre ans de suivi, ils comparent le groupe avec schizophrénie (avec deux femmes et 18 hommes) à celui englobant les autres diagnostics (avec huit femmes et trois hommes). Le premier groupe a un score de catatonie significativement supérieur ($p = 0{,}001$) associé à une sévérité clinique globale plus importante (évaluée par la Brief Psychiatric Rating scale [BPRS], $p = 0{,}004$). À noter que parmi les 20 patients schizophrènes, huit présentent à quatre ans une schizophrénie avec catatonie chronique. La littérature rapporte un nombre important d'événements indésirables sous antipsychotique atypique chez l'enfant et l'adolescent [7—11] dont la catatonie induite par les neuroleptiques, qui est peu décrite dans la littérature pédiatrique [12]. Il est souligné un manque de connaissance de ces événements indésirables à long terme [13] ainsi qu'un manque de surveillance systématisée dans cette population particulièrement vulnérable [14]. Aussi, ce cas clinique expose l'intérêt et la nécessité de la mise en place d'un suivi thérapeutique systématisé (clinique, biologique et pharmacologique) en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Au cours de la prise en charge, la surveillance a été systématisée et spécifique avec relevés des symptômes catatoniques par la Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) [15], des constantes cliniques (pouls, tension, température) et des paramètres biologiques (taux de CPK et bilan standard). Ce cas de schizophrénie précoce, apparaissant entre 12 et 18 ans [16], s'est montré résistant et intolérant aux molécules antipsychotiques prescrites comme décrit dans la littérature [17,18]. Nous présentons les données sources du dossier, étudiées de façon rétrospective, à la lumière des résultats du suivi thérapeutique.

Observation clinique

Éléments biographiques et antécédents

Paul grandit avec ses parents et sa sœur aînée de six ans. L'anamnèse ne retrouve pas au cours du développement précoce de consultation pédopsychiatrique, d'évaluation psychologique, ni neuropsychologique. Il n'est pas noté de trouble des apprentissages, de difficulté scolaire aux classes charnières, d'indices neuro-développementaux en faveur d'un trouble autistique. Cependant, Paul est décrit comme « associable ». À 13 ans, il ne se sent pas affecté par le décès de sa grand-mère maternelle. Les antécédents familiaux font état de dépression non spécifiée chez le père à l'âge de 40 ans avec prescription de psychotrope.

Histoire de la maladie

En septembre 2007, Paul a 14 ans, il est en classe de troisième. La puberté est acquise (Tanner > 4). Les parents observent des changements de comportement qu'ils attribuent à l'adolescence. Paul repeint les murs de sa chambre en marron, le plafond en violet, se consacre aux actualités régionales et apprend à se servir des appareils électroménagers. Il maintient un bon niveau scolaire, mais a rompu toutes relations avec ses pairs. À 15 ans, en classe de seconde, apparaît un décrochage scolaire. Paul refuse de quitter son domicile. Il décrit des symptômes d'automatisme mental avec vol et devinement de la pensée. Des angoisses massives émergent, avec désorganisation psychique, tics moteurs faciaux isolés (clignements des yeux, grimaces) sans tics verbaux (coprolalie, écholalie, grognement, raclement de gorge). La localisation des tics limités à la face, la disparition rapide des symptômes observés et l'âge tardif de survenue ne sont pas en faveur d'une association avec un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette. Paul reste prostré avec inversion du rythme nycthéméral, incurie, perte d'appétit.

Suivi thérapeutique en service de pédopsychiatrie et de réanimation

Surveillance des symptômes catatoniques traités par clonazépam

En août 2009, Paul a 16 ans, lorsqu'il est amené aux urgences pédopsychiatriques. À l'entretien, il est méfiant, a un regard transfixiant, une perplexité anxieuse, une présentation figée avec des attitudes d'écoute, des mouvements brusques. Le discours est discordant avec un temps de latence. Il rapporte des hallucinations auditives, « *des voix qui l'insultent* » et parle « *d'une mission qu'il aurait à accomplir* ». Le diagnostic d'automatisme mental avec syndrome d'influence est posé. Les trois sous-échelles de l'échelle Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) [19] traduisent une intensité élevée des symptômes psychotiques (PANSS + 32, PANSS — 38, PANSS G 65), le score de l'échelle Scale Assessment of Negative Ssymptoms (SANS) [20] est supérieur à 60. Aucun élément thymique n'est relevé. Le score de la BFCRS est de 17 avec six symptômes moteurs catatoniques (stupeur, fixité du regard, posture, stéréotypies, rigidité, flexibilité cireuse, ambivalence) et un symptôme du comportement catatonique (mutisme), le score seuil permettant le diagnostic de symptômes catatoniques est de 2. L'examen clinique révèle une roue dentée aux membres supérieurs. La biologie montre l'absence de toxique sanguin et urinaire, un taux de CPK augmenté à 684 UI/L (taux normaux $\leq$ 171 UI/L), une fonction rénale et hépatique normales. L'électroencéphalogramme et l'IRM sont normaux. Devant l'ensemble de ces éléments et la cotation par la Kiddie-SADS [21], le diagnostic de syndrome catatonique sur schizophrénie à début précoce est posé selon les critères DSM-IV-TR. Le jour de son entrée dans l'unité de pédopsychiatrie, du clonazépam est instauré par voie orale à 0,05 mg/kg par jour (j0). Le choix de la molécule s'est fait sur la possibilité de changer de voie d'admission en fonction de l'évolution des symptômes catatoniques. Le contrôle tous les deux jours du taux de CPK montre une hausse à 1800 UI/L à quatre jours de clonazépam (0,05 mg/kg par jour) avec une BFCRS à 17. À j4, le clonazépam est administré par voie intraveineuse lente à même posologie. À j7, le taux de CPK chute à 216 UI/L et la BFCRS chute à 7 avec quatre symptômes moteurs (stupeur, fixité du regard, posture, ambivalence) et un symptôme non moteur (mutisme).

Les tics moteurs faciaux ont disparu. Le clonazépam est passé en voie orale (10 gouttes × 3/j).

Suivi thérapeutique sous rispéridone et clonazépam (j15 à j17)

À 15 jours de l'admission (j15), Paul reste méfiant avec présence de phénomènes délirants et hallucinatoires. Le taux de CPK s'est normalisé à 118 UI/L avec une BFCRS à 4 (stupeur, fixité du regard, posture, ambivalence). La rispéridone est introduite à 1 mg par voie orale en gouttes. À j17, la clinique s'aggrave brutalement avec un immobilisme, une flexibilité cireuse, une bradypsychie et un refus alimentaire. Le score à la BFCRS est à 20. Les fonctions vitales sont conservées avec apyrexie, l'examen neurologique est normal. Le taux de CPK reste dans les limites de la normale. Le tableau clinique suggère une rechute de l'épisode catatonique secondaire à la prise de rispéridone. La rispéridone est interrompue. L'état général se dégrade avec perte de poids de 1,5 kg en cinq jours, secondaire à une anorexie délirante par crainte d'empoisonnement. Le score à la BFCRS reste à 20.

Suivi thérapeutique sous clonazépam—lorazépam—carbamazépine (j22 à j31)

À j22, suite à des malaises hypoglycémiques, Paul est transféré en unité de réanimation pédiatrique. À son arrivée, la glycémie est de 0,5 g/L, la tension artérielle à 9/4, les extrémités sont froides et marbrées. Une sonde nasogastrique est mise en place et le clonazépam est passé en voie intraveineuse lente (0,1 mg/kg par jour). À j24, pas d'amélioration clinique, au clonazépam est associé lorazépam (5 mg/j en voie intraveineuse lente)—carbamazépine (10 mg/kg par jour per os) conduisant à j31 à une amélioration des symptômes catatoniques. Paul est moins perplexe, boit et mange. Le syndrome catatonique s'est réduit avec une BFCRS à 9 (stupeur, fixité du regard, posture, rigidité, ambivalence). Le taux de CPK est à 87 UI/L. Le suivi pédopsychiatrique se poursuit bi-quotidiennement avec le pédopsychiatre et l'infirmier engagés depuis le début du soin. La prise en charge nécessite une collaboration étroite entre le pédopsychiatre et les pédiatres réanimateurs. Paul réintègre le service de pédopsychiatrie.

Suivi thérapeutique sous olanzapine, clonazépam—carbamazépine—lorazépam (j31 à j115)

Devant les processus hallucinatoires et délirants, l'olanzapine est introduite à 5 mg/j, augmentée par palier de 5 mg/j pour atteindre 20 mg/j à dix jours. L'association clonazépam (0,05 mg/kg par jour)—lorazépam (5 mg/j)—carbamazépine (10 mg/kg par jour) est maintenue. Une hausse rapide du taux de CPK est constatée passant à j33 à 289 UI/L, pour se normaliser ensuite. Il est discuté un arrêt de l'olanzapine mais devant cette augmentation isolée, l'olanzapine est poursuivie. À j45, soit 14 jours sous olanzapine, des éléments dépressifs apparaissent avec idée d'incurabilité, pessimisme, sentiment de culpabilité et d'auto-dévalorisation : « *Je suis un poids pour tout le monde* », « *Seul la mort va me libérer* ». La carbamazépine est arrêtée, du carbonate de lithium (250 mg/j) est introduit associé au clonazépam (0,05 mg/kg par jour)—lorazépam (5 mg/j). Malgré l'amélioration des symptômes catatoniques à six semaines d'olanzapine (j73) avec la BFCRS cotée à 4 (stupeur, fixité du regard, posture, rigidité) et un taux de CPK dans la norme (136 UI/L), les phénomènes délirants et hallucinatoires sont présents avec majoration des symptômes négatifs (amimie, athymhormie, aboulie, apragmatisme). Les symptômes dépressifs ont disparu. À trois mois (j115) d'exposition à olanzapine, l'amélioration de la symptomatologie schizophrénique est médiocre (Brief Psychiatry Rating Scale [BPRS] [22], PANSS, SANS) (Tableau 1), le diagnostic de schizophrénie à début précoce résistante est posé motivant le changement de thérapeutique. Le poids a augmenté significativement de 10 kg avec un IMC passant de 17,83 à 20,52 kg/m^2 attribué à un effet indésirable majeur des antipsychotiques cumulés prescrits depuis 100 jours. Les autres événements indésirables sont la sédation, la fatigabilité et le syndrome parkinsonien. Pas de perturbation du bilan lipidique (triglycérides, cholestérol), ni glycémique (glycémie). Le taux de CPK reste dans les normes (97 UI/L). Sur le plan pharmacologique, la concentration plasmatique résiduelle augmente proportionnellement à la dose (Tableau 2) en faveur d'une bonne compliance.

Tableau 1 Scores aux différentes échelles sous olanzapine et clozapine au temps du suivi thérapeutique.

	Patient naïf	Olanzapine	Olanzapine	Clozapine
Suivi en jours	j0	j31	j115	j199
BPRS	77	87	62	28
PANSS G	65	30	41	32
PANSS+	32	18	10	12
PANSS−	38	19	27	18
SANS	94	60	61	32

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale ; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; PANSS G : échelle globale ; PANSS+ : échelle positive ; PANSS− : échelle négative ; SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

Suivi thérapeutique sous clozapine (à partir de j115) et clonazépam—lorazépam—carbonate de lithium

À j115, la clozapine est introduite à 25 mg/j (après information des parents et obtention du consentement) en association avec olanzapine (20 mg/j)—clonazépam (0,05 mg/kg par jour)—lorazépam (5 mg/j)—carbonate de lithium (250 mg/j) per os. La clozapine est augmentée par palier de 25 mg par semaine jusqu'à 250 mg/j. L'olanzapine est réduite par palier de 5 mg pour être arrêtée en 15 jours. Sous six semaines de clozapine (j157) alors à 175 mg/j, la clinique de l'état schizophrénique s'améliore. Paul est détendu, accepte le contact avec les autres patients, participe aux ateliers thérapeutiques. Le score à la BFCRS est à 4 (stupeur, fixité du regard, posture, rigidité), le taux de CPK à 95 dans la norme. À j199, soit trois mois de traitement par clozapine à 250 mg/j en association avec carbonate de lithium (250 mg/j)—clonazépam (0,05 mg/kg par jour)—lorazépam (5 mg/j), l'amélioration se poursuit avec un discours cohérent sans invasion délirante. Le score à la BFCRS est à 2 (rigidité, posture). Le Tableau 1 rapporte les scores des différentes échelles cliniques (BPRS,

Tableau 2 Doses et concentrations plasmatiques résiduelles d'olanzapine et de clozapine au cours du suivi.

	Olanzapine			Clozapine		
Suivi en jours	j31	j45	j115	j129	j157	j199
Dose (mg)	5	20	20	75	175	250
Concentration plasmatique (μg/L)	6,7	8,9	12,8	46	239	271

PANSS et SANS). Sporadiquement, des hallucinations auditives persistent. Les mêmes événements indésirables que sous olanzapine sont observés dans le domaine neuromusculaire : sédation, fatigabilité, syndrome parkinsonien, mais sans prise de poids supplémentaire. Le taux de CPK a progressivement augmenté de 97 à 862 UI/L en fin du troisième mois pour baisser spontanément au cours du quatrième mois sans observation d'aggravation clinique parallèle. Les concentrations plasmatiques ont augmenté en fonction de la dose prescrite (Tableau 2). Après sept mois de prise en charge, Paul réintègre son domicile et poursuit les soins en hôpital de jour pour adolescents. À ce jour, l'état psychiatrique de Paul est stabilisé.

Intérêt du suivi thérapeutique

Le travail que nous apportons permet, d'une part, d'enrichir la littérature d'une prise en charge complexe d'un cas de schizophrénie précoce compliquée de symptômes catatoniques. D'autre part, il montre une bonne qualité de surveillance d'une symptomatologie à forte mortalité et une réactivité rapide, adaptée du praticien. La pharmacovigilance a été documentée à chaque événement indésirable, étape nécessaire et indispensable à une meilleure connaissance de l'incidence des évènements indésirables observés sous antipsychotiques dans les populations pédiatriques françaises. Actuellement, ce recueil ne se fait pas de manière systématisée dans les unités d'hospitalisation de pédopsychiatrie ou dans les pratiques de secteur.

Suivi de l'évolution de la symptomatologie psychiatrique

La réalisation régulière de l'échelle BPRS a permis d'objectiver la résistance des symptômes schizophréniques aux différentes molécules antipsychotiques prescrites. Bien entendu, l'évaluation pédopsychiatrique ne se limite pas à la cotation d'échelles. Cependant, cet outil est intéressant pour un regard global de l'évolution. L'échelle de sévérité a été accompagnée d'échelles psychométriques (PANSS, SANS) permettant d'objectiver, sur du moyen terme, l'évolution déficitaire du patient. Enfin, comme souligné par la littérature [23], dans le cas de Paul, la clozapine a montré une meilleure efficacité que la rispéridone et l'olanzapine dans cette forme résistante de schizophrénie. L'échelle BFCRS permet de faire le diagnostic de symptômes catatoniques et d'en préciser la sévérité. Il s'agit du premier instrument construit pour un examen systématique, standardisé de la catatonie. Cette échelle a été traduite et validée en français par David Cohen et son équipe. Sa validation n'a pas encore fait l'objet d'une publication. La version utilisée dans notre étude a déjà été utilisée dans plusieurs autres études publiées [2,6]. Dans notre cas clinique, elle s'est révélée très sensible. Facile de réalisation elle pourrait devenir un instrument de pratique courante dans notre discipline qui permettrait au praticien le repérage de signaux faibles d'événement indésirable comme la catatonie. L'association de deux benzodiazépines (clonazépam—lorazépam) avec la carbamazépine a permis la réduction des symptômes catatoniques sans avoir recours à l'électroconvulsivothérapie. Un cas clinique d'une adolescente de 14 ans montre l'efficacité de l'association clonazépam—carbamazépine sur un tableau catatonique [24]. Nous rappelons que l'électroconvulsivothérapie est une alternative efficace pour traiter des symptômes catatoniques résistants à de fortes doses de benzodiazépine [25,26].

La rispéridone a été introduite avec un taux de CPK normalisé, mais avec une BFCRS en faveur du diagnostic des symptômes catatoniques (score ≥ 2). Rapidement, il a été constaté une rechute de l'épisode catatonique secondaire à la prise de rispéridone. D'une manière générale, ces symptômes sont sous-diagnostiqués et sous-traités [27]. Il est nécessaire de les rechercher, d'autant qu'ils sont facteurs de mauvais pronostic [6]. Nos observations sur la cinétique du taux de CPK sont conformes aux données de la littérature. Ce paramètre apparaît comme un indicateur peu sensible. Le phénomène induisant une hausse du taux lors d'un épisode psychotique aigu avant toute introduction d'antipsychotique atypique est mal connu, il peut être attribué à la décompensation psychotique aiguë [28] ou au phénomène catatonique [29]. De plus, nous constatons que sous antipsychotique atypique, le taux de CPK varie de manière très différente en fonction de la molécule antipsychotique. Enfin, le taux de CPK ne semble pas toujours corrélé à des symptômes cliniques en particulier moteurs, il ne peut donc pas être utilisé comme un indicateur fiable d'une complication sous antipsychotique atypique. Cependant, notre observation nous donne deux indications qui nécessitent d'être confirmées. Un taux de CPK supérieur au seuil associé à un score BFCRS élevé semble être un facteur indiquant une évolution péjorative de l'état clinique. En revanche, une élévation des taux de CPK sans augmentation du score de la BFCRS (< 10) ne semble pas indiquer un risque d'évolution catatonique plus sévère. Dans le cas décrit, l'antipsychotique atypique a pu être continué malgré l'augmentation du taux de CPK qui s'est ensuite normalisé.

Suivi de la tolérance

La littérature montre clairement que la population pédiatrique est plus vulnérable que la population adulte, à l'apparition d'événements indésirables sous

antipsychotiques atypiques. Woods et al. ont étudié plus de 4 millions de prescriptions d'olanzapine chez 24 000 enfants et 23 400 adolescents comparativement à des adultes. Ils observent chez l'enfant un risque relatif quatre à cinq fois plus important de sédation, de prise de poids, de dystonies et de dyskinésies tardives que chez l'adulte. Chez l'adolescent, est observé un risque relatif deux fois plus important pour la sédation et trois fois plus élevé pour la prise de poids par rapport à l'adulte [30]. Dans notre travail, la surveillance clinique a mis en évidence, dès la deuxième semaine sous olanzapine, une prise de poids de 4 kg passant l'IMC de 17,35 à 18,60 kg/m^2. Le patient a été pris en charge par une diététicienne avec éducation hygiéno-diététique. Malgré cela, la prise de poids sous olanzapine a été importante (prise de 10 kg en trois mois faisant passer l'IMC de 17,35 à 20,50 kg/m^2). L'augmentation du tour de taille n'a pas conduit à un excès de graisse abdominale, c'est-à-dire à un rapport tour de taille/taille inférieur à 0,5 [31]. La prise de poids sous clozapine a été modérée avec un IMC passant de 20,50 à 21 kg/m^2 après trois mois d'exposition, mais il est difficile de juger de cet effet, car la prise de poids avait déjà eu lieu sous olanzapine. Malgré la prise en charge nutritionnelle, aucune amélioration de cet événement indésirable, à six mois du début du suivi, n'a été possible. L'utilisation de l'Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) a mis en évidence des événements indésirables comme la sédation, la fatigabilité et le syndrome parkinsonien. Ainsi, ces symptômes ont été pris en compte, ils ont été expliqués au patient dans le cadre de la mise en place d'une éducation thérapeutique conduisant au maintien d'une bonne observance et d'une alliance thérapeutique de qualité. Ces événements indésirables n'ont pas nécessité de mesures thérapeutiques spécifiques. La surveillance cardio-métabolique (bilan sanguin et ECG) n'a pas montré de perturbations. En psychiatrie adulte, le monitoring thérapeutique des antipsychotiques atypiques est bien établi. Les recommandations du groupe Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, Association de neuropsychopharmacologie et de pharmacopsychiatrie (AGNP-TDM) apportent des indications sur les intervalles thérapeutiques (marges de la concentration plasmatique) pour chaque antipsychotique, ainsi que sur la concentration plasmatique en fonction de la dose [32]. Pour le cas que nous présentons, la surveillance pharmacologique des antipsychotiques atypiques s'est révélée utile pour confirmer la résistance à deux des antipsychotiques prescrits suffisamment longtemps, à bonne dose (bonne observance du patient assurée par les contrôles des dosages plasmatiques) et justifier la prescription de la clozapine en confirmant l'observance thérapeutique souvent difficile à mettre en place et à évaluer dans ces populations adolescentes. Les concentrations plasmatiques ont toutes été comprises en deçà des intervalles thérapeutiques de référence. Ce constat est peu étonnant du fait des métabolismes différents entre adulte et adolescent. À ce jour, il existe peu de données de pharmacocinétique dans cette population sous antipsychotique atypique [33].

Conclusion

L'étude de ce cas, d'un adolescent de 16 ans souffrant de schizophrénie précoce compliquée de catatonie montre la gravité du tableau clinique engageant gravement le pronostic vital. Il soulève la nécessité d'une prise en charge rapide, efficace associée à une surveillance étroite. Nous montrons ici, l'efficacité de l'association clonazépam—lorazépam—carbamazépine sur la symptomatologie catatonique et celle de la clozapinémie sur la symptomatologie schizophrénique résistante. Nous avons discuté dans cet article l'intérêt d'utiliser l'échelle BFCRS dans la surveillance des symptômes catatoniques chez l'adolescent. Elle paraît suffisamment sensible sur ces symptômes qui représentent une complication grave très souvent sous-diagnostiquée. Le taux de CPK ne paraît pas être un paramètre suffisamment sensible pour qu'il soit effectué systématiquement. Dans ce cas clinique complexe, la surveillance pharmacologique a permis de confirmer la bonne compliance au traitement, la résistance clinique et de conforter le choix du thérapeutique du passage à la clozapine. Nous avons rappelé que l'usage des molécules antipsychotiques atypiques n'est pas sans conséquence sur la population pédiatrique par définition plus vulnérable et mauvais répondeur à l'action des antipsychotiques atypiques [34]. Le but d'un suivi thérapeutique systématisé en population pédiatrique serait d'améliorer la qualité du soin par un meilleur équilibre de la balance bénéfice/risque.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Cohen D, Flament M, Dubos PF, et al. Case series: catatonic syndrome in young people. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:1040—6.
[2] Cohen D, Nicolas JD, Flament M, et al. Clinical relevance of chronic catatonia schizophrenia in children and adolescents: evidence from a prospective naturalistic study. Schizophr Res 2005;76:301—8.
[3] Takaoka K, Takata T. Catatonia in childhood and adolescence. Psychiatry Clin Neurosci 2003;57:129—37.
[4] Thakur A, Jagadheesan K, Dutta S, et al. Incidence of catatonia in children and adolescents in a paediatric psychiatric clinic. Aust N Z J Psychiatry 2003;37:200—3.
[5] Wing L, Shah A. Catatonia in autistic spectrum disorders. Br J Psychiatry 2000;176:357—62.
[6] Cornic F, Consoli A, Tanguy ML, et al. Association of adolescent catatonia with increase mortality and morbidity: evidence from a prospective follow-up study. Schizophr Res 2009;113:233—40.
[7] Bonnot O. Adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2012;32(3):309—16.
[8] De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur Psychiatry 2011;26:144—58.
[9] Goeb JL, Marco S, Duhamel A, et al. Effets secondaires métaboliques de la rispéridone dans les schizophrénies à début précoce. Encéphale 2010;36:242—52.

[10] Vitiello B, Correll C, Zwieten-Boot B, et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. Eur Neuropsychopharmocol 2009;19:629—35.
[11] Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. J Clin Psychiatry 2008;69:26—36.
[12] Benjelloun G, Jehel L, Abgrall G, et al. Syndrome catatonique et syndrome malin des neuroleptiques (à propos d'un cas). Encéphale 2005;31:705—9.
[13] Frémaux T, Reymann JM, Chevreuil C, et al. Prescription de l'olanzapine chez l'enfant et l'adolescent. Encéphale 2007;33:188—96.
[14] Morrato E, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164(4):344—51.
[15] Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. Acat Psychiatr Scand 1996;93:129—36.
[16] Kumra S, Shaw M, Merka P, et al. Childhood onset schizophrenia: research update. Can J Psychiatry 2001;46:923—30.
[17] Kumra S, Jacobsen LK, Lennane M, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:360—3.
[18] Bonnot O, Tanguy ML, Consoli A, et al. Does catatonia influence the phenomenology of childhood onset schizophrenia beyond motor symptoms? Psychiatr Res 2008;158:356—62.
[19] Kay S. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:262—75.
[20] Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa Press; 1983.
[21] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children. Present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:980—8.
[22] Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep 1962;10:799—812.
[23] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen Ginny, et al. Clozapine and high-dose olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry 2008;63:524—9.
[24] Askenazy F, Dor E, Benoit M, et al. Catatonia in a 14-year-old girl: treatment with clorazepam and carbamazepine, a 10-years follow-up. Encéphale 2010;36(1):46—53.
[25] Consoli A, Benmiloud M, Wachtel L, et al. Convulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome: efficacy and ethics. J ECT 2010;26(4):259—65.
[26] Mouchet-Mages S. Électroconvulsivothérapie et schizophrénie. Encéphale 2007;33:S415.
[27] Ghazziuddin N, Dhossche D, Marcotte K. Retrospective chart review of catatonia in child and adolescent psychiatry patients. Acta Psychiatr Scand 2012;125:33—8.
[28] Hermesh H, Stein D, Manor I, et al. Serum creatine kinase levels in untreated hospitalized adolescents during acute psychosis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1045—53.
[29] Groff K, Coffey B. Psychosis or atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent? J Child Adolesc Pharmacol 2008;18:529—32.
[30] Woods SW, Martin A, Spector SG, et al. Effects of development on olanzapine associated adverse events. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1439—46.
[31] HAS, Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent, recommandations 2011.
[32] Baumann Groupe d'experts. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. Rev Med Suisse 2006;67.
[33] Jones T, Van Breda K, Charles B, et al. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone using HPLC, in plasma of children and adolescents with emotional and behavioural disorders. Biomed Chromatogr 2009;23:929—34.
[34] Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl. 4):21—5.